

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

25. 3. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.



出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 4 年 3 月 2 2 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 0 8 2 8 0 1
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 4 - 0 8 2 8 0 1]

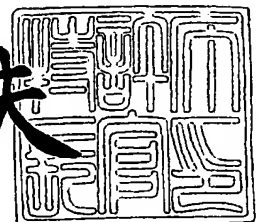
出 願 人
Applicant(s): 株式会社シード

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 4 月 2 8 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願
【整理番号】 D-17992
【提出日】 平成16年 3月22日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61L 12/00
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都文京区本郷二丁目 40番2号 株式会社シード内
 【氏名】 佐藤 隆郎
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都文京区本郷二丁目 40番2号 株式会社シード内
 【氏名】 内田 玲
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都文京区本郷二丁目 40番2号 株式会社シード内
 【氏名】 宇野 憲治
【特許出願人】
 【識別番号】 000131245
 【氏名又は名称】 株式会社シード
【代理人】
 【識別番号】 100065385
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 山下 穰平
 【電話番号】 03-3431-1831
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 010700
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 9712346

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

イオン交換反応による薬物徐放性ソフトコンタクトレンズ用保存液であって、非イオン性界面活性剤と、非イオン性浸透圧調整剤を含有してなり、イオン性化合物を含まないことを特徴とする保存液。

【請求項 2】

非イオン性界面活性剤が、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレン非イオン界面活性剤（ポロキサマー型）であることを特徴とする請求項 1 記載の保存液。

【請求項 3】

非イオン性浸透圧調整剤が、プロピレングリコールまたはグリセリンであることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の保存液。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 薬物徐放性ソフトコンタクトレンズ用保存液

【技術分野】

【0001】

本発明は、イオン交換反応による薬物徐放性ソフトコンタクトレンズを溶液中で保存する際に、レンズ中に包括した薬物の溶出を抑制でき、かつ、レンズ形状を安定的に維持できる保存液に関するものである。

【背景技術】

【0002】

新たな投薬方法として、薬物を一定の速度で徐放する機構、すなわち薬物徐放システムが多く、臨床現場で用いられている。従来の薬物徐放システムとして、放出制御膜によって包み込まれた薬物が膜を透過して外部に放出されるリザーバ型と、高分子マトリックス中に薬物を分散、溶解させたモノリシック型がある。

【0003】

これらのシステムを、含水性ソフトコンタクトレンズ (SCL) に応用した場合に、様々な問題が生じる。例えばリザーバ型は、薬物が固体としてデバイス内部に存在しなければならず、高い透明性を必要とするコンタクトレンズには不適當である。モノリシック型でも、薬物を分散させた場合にはリザーバ型と同様に薬物が固体として存在することになり、また、溶解させた薬物の徐放速度が速く、特に薬物量の60%以上が溶出すると溶出速度が指数関数的に増加し、薬物徐放速度が安定しないという欠点があり、いずれも薬物徐放性SCLとしては実用的ではない。

【0004】

そこで、本発明者は鋭意検討の結果、実用的な薬物徐放性SCLとして、イオン交換反応を用いた薬物徐放性SCLを発明した。これは、正または負の薬物イオンを捕捉できる部位、すなわちリガンドを有し、これに捕捉された薬物イオンは涙液に含まれるイオンと交換されることで薬物を放出するものである。薬物はイオンの状態でレンズ内部に包括されるためレンズの透明性は保たれ、また薬物の徐放速度も良好に制御でき実用的なものである。また、薬物を包括した状態で流通できるため、使用者は通常の使い捨てSCLと同じように使用することが出来る。

【0005】

ところで、SCLは一般的に、緩衝液、生理食塩水、あるいはこれらに界面活性剤、殺菌剤、浸透圧調整剤等を添加した溶液中で保存し用いる。このような溶液中でSCLを保存すると、レンズ表面の濡れ性やレンズ内部の浸透圧が一定に保たれ、良好な装用感が得られる。

【0006】

具体的には、SCL用洗浄保存液として、界面活性剤、浸透圧調整剤および殺菌剤を組み合わせ、かつ緩衝能を発揮させたものが開示されている (例えば、特許文献1参照)。SCLを洗浄後、この洗浄保存液に保存することでSCLに付着した微生物の増殖を抑えることが可能であるとされている。

【0007】

また、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレン置換エチレンジアミン非イオン性界面活性剤 (ポロキサミン型界面活性剤)、およびポリオキシエチレンーポリオキシプロピレン非イオン界面活性剤 (ポロキサマー型界面活性剤) を含有するSCL保存液も開示されている (例えば、特許文献2参照)。この保存液中に浸漬することで、レンズ表面に湿潤性を付与し、脂質及び他の涙液層置換物の蓄積を抑制できるとしている。

【0008】

最近でも、界面活性剤、浸透圧調整剤を含有し、かつ緩衝能を有するSCL保存液が開示されている (例えば、特許文献3参照)。この保存液は、非イオン性界面活性剤を含有し、SCLに表面湿潤特性を与えることを目的としている。

【特許文献1】 特開昭59-129299号公報

【特許文献 2】特開平4-323721号公報

【特許文献 3】特表2002-504238号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

しかしながら、前記のイオン交換反応を用いた薬物徐放性SCLの場合、従来から用いられている一般的な保存液中に浸漬すると、リガンドに捕捉された薬物イオンと保存液中のイオンとが交換され、薬物が速やかに溶出してしまう。すなわち、イオン交換反応を用いた薬物徐放性SCLの保存液の場合、イオン性成分を用いることは出来ない。例えば、特許文献 1、2、3 の保存液は、溶液の緩衝剤および浸透圧調整剤としてイオン性物質を含有するため、本件の薬物徐放性SCLの保存液としては用いることが出来ない。

【0010】

特に、特許文献 1、2 に記載の溶液では、含有するポロキサミン型界面活性剤および殺菌剤がカチオン性であるために、本件の薬物徐放性SCLにカチオン性薬物を包括させた場合、溶出速度は著しく速くなる。また、本件の薬物徐放性SCLとしてカチオン性を有するものを用いた場合には、当該保存液成分がレンズ表面で不溶性の錯体を形成し、薬物溶出速度を低下させるので用いることが出来ない。

【0011】

本発明の目的は、イオン交換反応を用いた薬物徐放性SCL保存液の提供であって、特に、包括した薬物の溶出を抑制でき、保存中のレンズ自体の形状を安定した状態で保ち、かつ、保存液からそのまま眼に装用できる保存液を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明は、イオン交換反応による薬物徐放性ソフトコンタクトレンズ用保存液であって、非イオン性界面活性剤と、非イオン性浸透圧調整剤を含有してなり、イオン性化合物を含まないことを特徴とする保存液である。

【0013】

また、本発明は、非イオン性界面活性剤が、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレン非イオン界面活性剤（ポロキサマー型）であることを特徴とする上記保存液である。

【0014】

更に、本発明は、非イオン性浸透圧調整剤が、プロピレングリコールまたはグリセリンであることを特徴とする上記保存液である。

【発明の効果】

【0015】

本発明によれば、イオン交換反応を用いた薬物徐放性SCLに包括された薬物を溶出させることなく、レンズのディメンジョンの変化を抑えた状態で保存することが可能となる。また、本発明の保存液中に保存したSCLは使用時にレンズを純水等ですすぐ必要が無く、そのまま眼に装用することが出来る。

【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

本発明は、純水に非イオン性界面活性剤および非イオン性浸透圧調整剤を添加して得られる。本発明でいう非イオン性界面活性剤は、SCL表面に界面活性剤による層を形成し、包括された薬物の溶出を抑制する効果がある。また、SCL表面に親水性を付与するので、浸漬後のレンズの濡れ性を向上させて装用感を良好にできる。例えば、ポリオキシエチレンエーテル系、ポリオキシプロピレンエーテル系、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロック共重合体系、等を挙げることができ、その中でもポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンブロック共重合体系が好ましい。

【0017】

本発明で好ましく用いられる非イオン性界面活性剤は、ポリプロピレングリコールの両末端にエチレンオキサイドを付加させたブロックポリマー（ポロキサマー型）であり、分子

内のエチレンオキサイド含有率は60~80wt%で分子量が4000以上のものが好ましい。エチレンオキサイド含有率が60wt%より低いと、水溶液が濁りやすくなり実用的でない。また分子量が4000より小さいと、ハイドロゲルであるSCL材料の網目構造中に入り込み、薬物の溶出が促進される傾向にあり、また、レンズ自体の安全性の低下やディメンジョン変化の原因となり好ましくない。

【0018】

一般的に、界面活性剤の親水性と親油性の相対的バランスを表す指標として、HLB値 (hydrophile-lipophile balance) が用いられている。これはエチレンオキシド付加型非イオン系界面活性剤について、疎水基に付加された親水基が無限に長く親水性が最も大きい仮想的な化合物を考えてこの化合物のHLB値を20と定め、また、親水基の全く無い疎水性の化合物についてこのHLB値を0として、それらとの相対値として化合物のHLB値を求めたものであり、以下の式により定義される。

【0019】

$$HLB=20 (M_h/M)$$

ただし、 M_h は親水基部分の分子量、 M =活性剤の分子量

【0020】

本発明の場合では、HLB値が12~16のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン非イオン性界面活性剤が用いられる。HLB値が12より小さい場合は、十分な親水性が得られずSCL表面との親和性が低下し、濡れ性の低下や薬物の溶出の抑制に十分な効果が得られない。また、16より大きい場合は、SCL周囲の水分子と界面活性剤が相互作用し、水分子がゲル内に入り込み、安定したディメンジョンを有するレンズが得られない。

【0021】

本発明で用いる非イオン性界面活性剤 (ポロキサマー型) としては、上記条件を満たすものであればよいが、具体例として、旭電化 (株) 社のプルロニック (登録商標) のうち、分子中のエチレンオキサイド含有率が80%のLutrol F108、F98、F88、F68、F38、とエチレンオキサイド含有率が70%のF127、F77などを挙げるができる。

【0022】

また、薬物徐放性SCLはレンズ中に薬物を包括させているため、眼に装用する場合、純水等で洗浄することは好ましくない。このため、保存液中の非イオン性界面活性剤および浸透圧調整剤は、眼に対して刺激を与えず、かつレンズ中の薬物を溶出しない添加量が求められる。

【0023】

例えば、非イオン性界面活性剤の添加量は、一般的に純水に対して0.005~1.0wt%であることが好ましい。特に好ましくは0.01~0.5wt%である。0.005wt%より少ないと添加した非イオン性界面活性剤の効果が十分に発揮できず、SCL表面の濡れ性が低下し良好な装用感が得られない。また、SCL表面に非イオン性界面活性剤の層が形成されないために、包括された薬物の溶出を抑制する効果が期待できない。1.0wt%を超えた量では眼に対して刺激性を有し好ましくない。

【0024】

ところで、ハイドロゲルからなるSCLを純水中あるいは浸透圧が著しく異なる保存液に浸漬すると、ゲル内外の浸透圧差によりディメンジョンが変化するため、保存液の浸透圧は涙液と同等に調整する必要がある、一般的には塩化カリウムや塩化ナトリウム等のイオン性浸透圧調整剤が用いられる。

【0025】

しかしながら、本発明が対象とする、イオン交換反応を利用した薬物徐放性SCLの場合では、イオン性の浸透圧調整剤を用いた保存液では、包括した薬物が溶出する課題も生じる。

【0026】

したがって、本発明の保存液の場合、イオン性化合物を用いることができず、非イオン性化合物で浸透圧が実質的に生理的浸透圧に等しい範囲の、200~400 mmol/kg に調整す

る。好ましくは220~380 mmol/kg の範囲内である。浸透圧が200 mmol/kg より小さいと浸漬したSCLの浸透圧が涙液と比較し低くなる。このため涙液がSCL中に流入して、レンズのディメンジョンが大きくなり眼球に吸着する。また、400 mmol/kg より大きいとレンズ内部の浸透圧調整剤が急激に放出され、ディメンジョンが小さくなり、装用時の痛みの原因となる。

【0027】

本発明における非イオン性浸透圧調整剤としては、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、シクロデキストリン、トレハロース等の中から、単独あるいは適宜組み合わせで配合することもできる。

【0028】

また、本発明では、溶液中で非イオン性を示す各種増粘剤、例えばメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレンオキサイド、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等の任意成分を添加することができる。また、防腐剤、殺菌剤、抗菌剤、緩衝剤等の溶液中でイオン性を示すもの、例えばポリヘキサメチレンピグアニド(PHMB)などのカチオン性高分子であっても、本発明で使用する薬物徐放性SCLの機能に影響しない範囲の量、例えば2ppm程度であれば、任意成分として添加することもできる。

【0029】

本発明の保存液の調整方法は、一定量の非イオン性界面活性剤および非イオン性の浸透圧調整剤を室温下で純水に溶解し攪拌することで容易に得られる。得られた保存液は、滅菌方法に関してはろ過、加熱・加圧、電子線照射などの方法で滅菌すればよい。この保存液を用いる場合は、薬物を包括させたSCLを、この液に浸漬し、密閉した状態で滅菌すれば衛生的な状態で流通させることができる。

【実施例】

【0030】

以下、本発明を詳細に説明するが、これらの実施例に限定されるものではない。
(薬物徐放SCLの合成方法)

本発明におけるイオン交換反応による薬物徐放性ソフトコンタクトレンズは、特願2003-100236号明細書、特願2003-100238号明細書の各実施例に準じて合成すればよい。具体的には、構成成分からなるモノマー混合物に重合開始剤を溶解させ、プラスチック製の眼用レンズ成型型中にて、25~120℃の範囲で昇温し、5~120時間重合を行う。その後、室温までに放冷し得られた重合物を成型型から取り出し、60~100℃の純水中で水和膨潤させる。次に、アニオン性またはカチオン性置換基を有する薬物を溶解した水溶液中(0.5wt%)に、得られたSCLをレンズのイオン性に応じて浸漬して目的の薬物を包括させた後に、更に純水にて遊離の薬物を溶離させて本発明のサンプルとした。本実施例において、カチオン性置換基を有する薬物として硝酸ナファゾリン、アニオン性置換基を有する薬物として水溶性アズレンを用いた。また、サンプルとしてのレンズを(I)、(II)、(III)、(IV)とし、イオン性と具体的構成成分及びその配合量を表1に示した。

(保存液の評価方法)

上記で得られた、カチオン性またはアニオン性のリガンドを有する薬物徐放性SCLを保存液に浸漬し、滅菌直後および30日間保存後のレンズから保存液へ溶出した薬物量を、高速液体クロマトグラフィー(HPLC、日本分光(株)製)を用いて定量する。

【0031】

薬物の溶出量が0~1 ppm未満であるものを○、1ppm以上の場合は薬物徐放レンズ用として実用的でないので×とした。

【0032】

(実施例1)

プロピレングリコール4.0 g、非イオン性界面活性剤Lutrol F127 0.1 gを純水に入れ、室温で攪拌し溶解させた後、純水で定容し100 mLとし、pH 5.0~7.5、浸透圧220~380 m

mol/kgとなるよう調製した。得られた液5.0 mLをガラス製のバイアルに注入し、上記 (I) ~ (IV) の薬物徐放性SCLをそれぞれ封入し、121℃で20分間滅菌し、上記評価方法に従って薬物溶出量を定量した。

【0033】

滅菌直後の溶出量および30日経過後の溶出量は共にほとんど見られなかった。30日経過後の評価結果については表2にて示した。

【0034】

(実施例2~4)

プロピレングリコール4.0 gに対して、Lutrol F127 0.5 g、0.05 g、0.01 gを、純水100 mLにそれぞれ溶解し、実施例1と同様に薬物溶出量を測定した。滅菌直後の溶出量および30日経過後の溶出量は共にほとんど見られなかった。30日経過後の評価結果は表2に示した。

【0035】

(実施例5~7)

プロピレングリコール4.0 gに対して、Lutrol F108、F68、F38 0.1 gを、純水100 mLにそれぞれ溶解し、実施例1と同様に薬物溶出量を測定した。滅菌直後の溶出量および30日経過後の溶出量は共にほとんど見られなかった。30日経過後の評価結果は表2に示した。

【0036】

(実施例8~10)

非イオン性界面活性剤Lutrol F127 0.1 gに対して、プロピレングリコール4.5 g、3.5 g、2.5 gを、それぞれ純水100 mLに溶解し、実施例1と同様に薬物溶出量を測定した。いずれの場合も浸透圧は220~380 mmol/kgの範囲内に保て、また保存中におけるレンズのディメンジョン変化は見られなかった。滅菌直後の溶出量および30日経過後の溶出量は共にほとんど見られなかった。30日経過後の評価結果は表2に示した。

(実施例11)

非イオン性界面活性剤Lutrol F127 0.1 g、浸透圧調整剤としてグリセリン4.0 gを純水100 mLに溶解し、実施例1と同様に薬物溶出量を測定した。浸透圧調整剤としてグリセリンを用いた系でも、滅菌直後の溶出量および30日経過後の溶出量は共にほとんど見られなかった。30日経過後の評価結果は表2に示した。

【0037】

(比較例1)

実施例1と同様の操作において、非イオン性浸透圧調整剤の代わりに、イオン性の浸透圧調整剤として塩化ナトリウムと塩化カリウムで浸透圧を220~380 mmol/kg程度に調整し、同様に評価した。滅菌直後の溶出量および30日経過後の溶出量は、(I) ~ (IV) のいずれのレンズも1000 ppm以上の溶出が見られ実用に適さなかった。30日経過後の評価結果については表2にて示した。

【0038】

【表 1】

表 1

分類	SCL の種類	HEMA	MOEP	MAPTAC	MAm	ED	AIBN(ppm)
(I)	アニオン性 SCL	84.8	5.0		10.0	0.2	2000
(II)	アニオン性 SCL	94.8	5.0			0.2	2000
(III)	カチオン性 SCL	93.0	2.3	4.6		0.2	2000
(IV)	カチオン性 SCL	76.0	15.0	7.6		0.2	2000

【0039】

- ・モノマー量の単位はwt%
- ・HEMA; 2-ヒドロキシエチルメタクリレート
- ・MOEP; メタクリルオキシエチルホスフェート
- ・MAPTAC; メタクリルアミドプロピルトリメチルアンモニウムクロライド
- ・MAm; メタクリルアミド
- ・ED; エチレングリコールジメタクリレート

【0040】

【表 2】

表 2

	浸透圧調整 剤量(wt%)	界面活性剤 量(wt%)	各タイプに対する 30 日後の薬物溶出評 価結果 (ppm)			
			レンズ (I)	レンズ (II)	レンズ (III)	レンズ (IV)
実施例 1	PG(4.0)	F127(0.1)	○	○	○	○
実施例 2	PG(4.0)	F127(0.5)	○	○	○	○
実施例 3	PG(4.0)	F127(0.05)	○	○	○	○
実施例 4	PG(4.0)	F127(0.01)	○	○	○	○
実施例 5	PG(4.0)	F108(0.1)	○	○	○	○
実施例 6	PG(4.0)	F68(0.1)	○	○	○	○
実施例 7	PG(4.0)	F38(0.1)	○	○	○	○
実施例 8	PG(4.5)	F127(0.1)	○	○	○	○
実施例 9	PG(3.5)	F127(0.1)	○	○	○	○
実施例 10	PG(2.5)	F127(0.1)	○	○	○	○
実施例 11	Glycerol(4.0)	F127(0.1)	○	○	○	○
比較例 1	NaCl+KCl	F127(0.1)	×	×	×	×

【書類名】 要約書**【要約】**

【課題】 イオン交換反応を用いた薬物徐放性SCL保存液の提供であって、特に、包括した薬物の溶出を抑制でき、保存中のレンズ自体の形状を安定した状態で保ち、かつ、保存液からそのまま眼に装用できる保存液を提供することである。

【解決手段】 イオン交換反応による薬物徐放性ソフトコンタクトレンズ用保存液であって、非イオン性界面活性剤と、非イオン性浸透圧調整剤を含有してなり、イオン性化合物を含まないことを特徴とする保存液、並びに、非イオン性界面活性剤が、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン非イオン界面活性剤（ポロキサマー型）であることを特徴とする前記保存液、並びに、非イオン性浸透圧調整剤が、プロピレングリコールまたはグリセリンであることを特徴とする前記保存液。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 4 - 0 8 2 8 0 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 1 3 1 2 4 5]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 4 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都文京区本郷 2 丁目 4 0 番 2 号

氏 名

株式会社シード